FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LILLE

ANNÉE SCOLAIRE 1931-1932

THÈSE

N° 4

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 22 décembre 1931, à 17 heures

PAR

BOLVIN Henri-Gabriel

Né le 15 Novembre 1902, à Dunkerque

LE

TRAITEMENT DE LA DOULEUR

PAR LA

CRÉSOPIRINE

(Acide Acétyl-ortho-crésotique)

Le Candidat répondra, en outre, aux questions qui lui seront adressées sur les différentes parties de l'enseignement médical.

Président de la thèse : M. CARRIÈRE

Suffragants : MM. DOUMER, AUGUSTE, NAYRAC

LILLE

IMPRIMERIE LEFEBVRE-DUCROCQ

1931

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LILLE

ANNÉE SCOLAIRE 1931-1932

THÈSE

N° 4

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 22 décembre 1931, à 17 heures

PAR

BOLVIN Henri-Gabriel

Né le 15 Novembre 1902, à Dunkerque

LE

TRAITEMENT DE LA DOULEUR

PAR LA

CRÉSOPIRINE

(Acide Acétyl-ortho-crésotique)

Le Candidat répondra, en outre, aux questions qui lui seront adressées sur les différentes parties de l'enseignement médical.

Président de la thèse : M. CARRIÈRE

Suffragants : MM. DOUMER, AUGUSTE, NAYRAC

LILLE

IMPRIMERIE LEFEBVRE-DUCROCQ

1931

UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen : M. Ch. DUBOIS (✻, I. ✪). — Assesseur : M. E. GÉRARD (✻, I. ✪).

Clinique médicale :	MM. CARRIÈRE (O. ✻, I. ✪),	Professeur
	MINET (I. ✪),	id.
Clinique chirurgicale :	GAUDIER (O. ✻, ⚚, I. ✪),	id.
	LAMBRET (C. ✻, I. ✪),	id.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques :	BERTIN (✻, I. ✪),	id.
Clinique obstétricale :	BUÉ (✻, I. ✪),	id.
Pathologie interne et expérimentale et Clinique des maladies de l'appareil digestif :	SURMONT (✻, I. ✪, ✠),	Id.
Pathologie externe et Clinique des maladies des voies urinaires :	POTEL (✻, ⚚, I. ✪),	id.
Anatomie pathologique et Pathologie générale :	INGELRANS (I. ✪),	id.
Physiologie :	DUBOIS (✻, I. ✪),	id.
Anatomie :	CORDIER (A. ✪).	id.
Histologie :	DEBEYRE (O. ✻, ⚚, I. ✪, ✠),	id.
Chimie minérale et Toxicologie :	VALLÉE (✻, I. ✪),	id.
Chimie organique :	POLONOVSKI (I. ✪, ⚚),	id.
Matière médicale et Botanique :	FOCKEU (✻, I. ✪, ✠),	id.
Pharmacie et Pharmacologie :	GÉRARD (Ernest) (✻, I. ✪),	id.
Zoologie médicale et pharmaceutique :	DESOIL (✻, I. ✪),	id.
Accouchements et Hygiène de la première enfance :	PAUCOT (I. ✪),	
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie :	LE FORT (C. ✻, ⚚, I. ✪, O. ✠),	id.
Clinique psychiâtrique :	RAVIART (✻, I. ✪),	id.
Clinique médicale infantile :	PIERRET (I. ✪),	id.
Thérapeutique :	DOUMER (Ed.) (⚚, I. ✪),	id.
Médecine opératoire :	VANVERTS (✻, I. ✪),	id.
Hygiène et Bactériologie :	LEGRAND (A. ✪, ✠),	id.
Médecine légale :	LECLERCQ (✻, ⚚, I. ✪),	id.
Hydrologie et Crénothérapie :	DUHOT (I. ✪),	id.
Physique médicale :	FABRE (✻, I. ✪).	id.

Professeurs titulaires non pourvus de chaire :

MM. MORVILLEZ (I. ✪) ; P. COMBEMALE (✪ A.) ; LAVIER (⚚, A. ✪).

COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique ophtalmologique :	MM. PAINBLAN (✻, I. ✪),	chargé de cours
Clinique oto-rhino-laryngologique :	(M.) DEBEYRE (O. ✻, ⚚, I. ✪),	id.
Chimie analytique ;	GIBERTON,	
Physique pharmaceutique :	SONNEVILLE (I. ✪),	id.
Parasitologie :	LAVIEZ (⚚, A. ✪),	id.
Déontologie :	GERNEZ,	

Doyens honoraires : MM. DE LAPERSONNE (O. ✻, I. ✪), COMBEMALE (O. ✻, I. ✪, M.), CHARMEIL (✻, I. ✪).

Professeurs honoraires : MM. MONIEZ (O. ✻, I. ✪), CALMETTE (C. ✪), LESCŒUR (I. ✪), BAUDRY (✻, I. ✪, ✠), DEBIERRE (✻, I. ✪), DOUMER (✻, I. ✪), CURTIS (✻, I. ✪), LEMOINE (✻, I. ✪), BÉDART (O. ✻, I. ✪, ✠), COMBEMALE (O ✻, I. ✪, M.), CHARMEIL (✻, I. ✪).

Agrégés en exercices : MM. GÉRARD, M. (⚚, ✻, I. ✪). P. DELANNOY. (A. ✪). PAQUET (⚚ I. ✪) BERTIN (✻) SWYNGHEDAUW (⚚, I. ✪), AUGUSTE (A. ✪). GERNEZ, NAYRAC, GRANCLAUDE (✻), GIBERTON, THOMAS, PIQUET, (A. ✪).

La Faculté a décidé que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentés, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend y attacher ni approbation, ni improbation. (Décision de la Faculté en date du 28 février 1878).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MON PERE

CHARLES-EMILE BOLVIN

Chevalier de la Légion d'Honneur
Médaille Militaire
Croix de Guerre
Officier de l'Instruction Publique

prématurément enlevé à mon affection.

Sa vie fut pour moi un exemple constant d'énergie et de bonté.

A MA MERE

En témoignage de mon profond amour filial.

A MON FRERE ET A MA BELLE-SŒUR

dont l'affection fut un de mes meilleurs encouragements.

A MA FIANCEE

En gage de notre tendresse.

A MON COUSIN, LE DOCTEUR AUGUSTE
Professeur agrégé de la Faculté de Médecine de Lille

En remerciement de ses affectueux conseils et du bel exemple qu'il me montra sans cesse.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS ET CAMARADES
DU LYCEE DE LILLE ET DE LA FACULTE

A Monsieur le Professeur CARRIERE

Professeur de Clinique Médicale

qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur DOUMER

Professeur de Thérapeutique

qui fut un guide précieux dans ma formation médicale.

A Monsieur le Professeur Agrégé NAYRAC

dont j'ai suivi avec grand profit les brillantes leçons d'anatomie pathologique.

A TOUS MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTE

LE

TRAITEMENT DE LA DOULEUR

PAR LA

CRÉSOPIRINE

(Acide acétylorthocrésotique)

Chapitre I

CONSIDERATIONS GENERALES SUR LES CALMANTS DE LA DOULEUR

Avant d'apporter le témoignage de l'action analgésique de la crésopirine, il ne nous semble pas inutile de passer en revue les principaux analgésiques et de signaler leurs inconvénients.

Rappelons avec Tiffeneau que les calmants de la douleur peuvent agir soit par dépression du système nerveux central soit comme modificateurs périphériques.

Ce dernier cas ne nous retiendra pas longtemps, il concerne, en effet, des paralysants du parasympathique : Belladone, atropine, hyosciamine, etc..., tous produits très toxiques à indication restreinte et d'usage accidentel.

Plus intéressants semblent être les dépresseurs centraux et ici, nous avons à envisager les dépresseurs centraux proprement dits et les analgésiques antipyrétiques.

Dans le premier groupe, nous trouvons comme médicament type l'opium et son principal alcaloïde la morphine.

A son action analgésique, l'opium joint un effet hypnotique. Ces corps sont les médicaments les plus actifs contre la douleur, malheureusement, il s'agit ici de stupéfiants auxquels on s'accoutume assez rapidement et les méfaits de cette accoutumance ne sont que trop connus. Ce danger devra donc faire réserver l'usage de l'opium et de la morphine aux douleurs graves ou terminales ou exceptionnellement quand tout autre analgésique se déclare impuissant.

Encore faudra-t-il tenir compte des contre-indications : congestion cérébrale, gêne de la circulation pulmonaire, parésie broncho-pulmonaire.

Enfin, l'opium est mal supporté chez les tout jeunes enfants.

A côté de ces analségiques proprement dits, nous avons des analgésiques antipyrétiques et ici, nous entrons dans le cadre de la crésopirine.

Quel est le mode d'action de ces analgésiques antipyrétiques ? Il semble qu'ils exercent surtout leur effet sur les centres thermo-régulateurs du diencéphale, ce qui explique leur effet antipyrétique et sur les centres de perception de la douleur ou tout au moins sur les voies sensitives, d'où leur effet analgésique.

Quand cette action ne s'exerce que sur les voies de conduction de la douleur, et c'est le cas de la plupart des analgésiques antipyrétiques habituels, certaines algies, telles celles du cancer ou du tabès ne seront que médiocrement influencés.

Quelles que soient leur modalité d'action, ces analgésiques antipyrétiques présentent un caractère commun : ce sont tous des corps cycliques à noyaux fermés mais se différenciant par leurs radicaux méthylés, amidés, phénolés.

Leur constitution chimique permet de les classer en :

a) Dérivés du pyrazolone.

b) Dérivés de l'aniline.

c) Dérivés de l'acide salicylique.

I. — **Dérivés du pyrazolone.**

Parmi les dérivés du pyrazolone, il faut retenir l'antipyrine et le pyramidon.

L'antipyrine agit surtout sur les phénomènes de la température, c'est en même temps un analgésique de premier ordre. Mais l'antipyrine est susceptible de provoquer des phénomènes d'intolérance. Ce sont les éruptions qui constituent la modalité la plus fréquente de ces manifestations d'intolérance. Ces éruptions peuvent être érythémateuses ou bulleuses. On a signalé également des œdèmes de la peau, des muqueuses, des parties génitales, de la glotte : Pouchet dans ses « Leçons de Pharmacodynamie » interprète ces phénomènes par l'action exercée sur le système nerveux sympathique et part la vaso-dilatation périphérique ; il explique ainsi l'apparition d'escharres de décubitus lorsqu'on administre de l'antipyrine à des malades obligés de rester longtemps couchés.

Dans les cas graves, on a constaté du pemphigus des stomatites ulcéro-membraneuses et ulcéreuses.

Souvent, l'administration prolongée de l'antipyrine, même à dose relativement faible, est capable de déterminer une albuminurie plus ou moins intense.

Du côté du système nerveux, on remarque assez souvent des sueurs profuses, et cela même avec des doses faibles d'antipyrine, de l'hypothermie, de la tendance au collapsus.

Sur l'appareil circulatoire, l'antipyrine a parfois des effets nocifs, la cyanose et l'hypotension sont quelquefois observées.

Enfin, l'intolérance gastrique est fréquente.

Le pyramidon, moins toxique que l'antipyrine, possède une action moins rapide mais plus durable, il présente, contrairement à l'antipyrine, l'inconvénient d'exagérer les oxydations d'où sa contre-indication formelle chez les diabétiques. Davantage que l'antipyrine, il détermine des sueurs profuses, ce qui en interdit l'emploi chez les tuberculeux et les cachectiques.

II. — **Dérivés de l'aniline.**

Dans un second groupe de corps, nous avons les dérivés de l'aniline : bleu de méthyléne, acétanilide, exalgine, phénacétine.

L'aniline elle-même possède bien des propriétés analgésiques très marquées mais sa toxicité ne permet pas de l'utiliser en thérapeutique.

Le bleu de méthyléne est un bon analgésique dont l'action semble surtout marquée là où il existe une altération du système nerveux (polynévrites,

tabés) et dans le rhumatisme musculaire ; mais, ce n'est qu'une médication palliative de la douleur et elle n'est pas toujours sans inconvénients. Le bleu de méthyléne est, en effet, capable de déterminer chez certains individus, présentant à son égard une susceptibilité particulière qu'il est impossible de prévoir à l'avance, des accidents gastro-intestinaux, nerveux, et urinaires plus ou moins sérieux.

Les accidents gastro-intestinaux se traduisent par des nausées, une sensation de brûlures à l'estomac et à la région anale, des vomissements, de la diarrhée.

Les accidents nerveux consistent surtout en une sensation de brisement des membres, en pesanteur de tête, en vertiges.

Du côté de l'appareil urinaire on peut observer une irritation vésicale allant parfois jusqu'au ténesme avec sensation de brûlures de l'urèthre.

L'acétanilide et son dérivé immédiat plus actif la *méthylacétanilide* ou *exalgine* ont également des propriétés analgésiques très marquées ; elles ont l'avantage de ne provoquer qu'une sudation modérée ; elles sont sans action sur le cœur et la circulation, sans action nocive sur le rein.

Ce sont des sédatifs puissants du système nerveux à action surtout bulbo-médullaire pour l'acétanilide, corticale pour l'exalgine d'après Pouchet.

Leurs inconvénients consistent en une action antipyrétique assez inégale et en ce fait que chez certains individus réagissant peu à ces médicaments, il est indispensable d'employer des doses fortes ou prolongées, ce qui peut amener à une action secondaire sur la capacité respiratoire du sang, l'hémoglobine devenant incapable, pendant un temps plus ou moins long, de se transformer en oxyhémoglobine.

La phénacétine, dérivée du para-amidophénol est peu toxique ; aux doses ordinaires, on ne constate pas d'actions sur l'hémoglobine analogues à celles provoquées par l'acétanilide.

On a toutefois signalé dans quelques circonstances chez des individus particulièrement susceptibles : de la lourdeur de tête, des vertiges, de la somnolence, une sensation de refroidissement, de la cyanose, une angoisse précordiale très pénible, des sueurs froides, mais ces phénomènes sont exceptionnels.

III. — **Dérivés de l'acide salicylique.**

Les dérivés de l'acide salicylique qui constituent le troisième groupe des analgésiques antipyrétiques comprennent notamment : le salicylate de soude, l'aspirine, enfin la crésopirine.

Le *salicylate de soude* s'adresse aux algies du rhumatisme articulaire aigu ; depuis une cinquantaine d'années qu'il est entré dans la thérapeutique

les succès à son actif dans le traitement de cette affection ne se comptent plus et son emploi s'est de plus en plus répandu.

Il s'en faut de beaucoup, cependant, qu'il soit sans inconvénients.

Sans parler des accidents graves, délire « paisible, puis violent avec impulsion au meurtre et au suicide (Barth) », coma ressemblant au coma diabétique avec assoupissements, dyspnée, acétonémie, accidents cardiaques (rares à la vérité et dont les observations sont parfois discutables), on ne peut nier des accidents moins sérieux.

Les plus communs se caractérisent par des troubles gastriques : brûlures stomacales, nausées, etc..., par des troubles nerveux : bourdonnements d'oreille, céphalée, vertige et même par des accidents hémorragipares : épistaxis, hématuries, purpura.

La plupart de ces troubles peuvent être évités dans une certaine mesure.

Il faudra toutefois être prudent dans les cas suivants qui, pour M. Barth, sont des contre-indications absolues à l'emploi du salicylate de soude : cas où les centres nerveux sont plus vulnérables que normalement (névropathies, grand alcoolisme), les affections organiques du cœur qui prédisposent à l'adynamie et à la syncope, l'imperméabilité rénale absolue ou relative.

Une administration rationnelle du médicament pourra éviter l'action fâcheuse sur la muqueuse gastrique de l'acide salicylique libéré au niveau de l'estomac et pourra également donner au salicylate son maximum d'efficacité.

Mais, les règles classiques de l'administration du salicylate de soude sont parfois méconnues ; de plus, même quand elles sont strictement observées, on peut assister à l'apparition des troubles signalés plus haut ; certains organismes ont, en effet, une susceptibilité particulière pour le salicylate de soude.

Par contre, certains malades sont rebelles à l'action du salicylate et ces cas de salicylo-résistance ne sont pas rares.

Enfin, la spécificité du salicylate de soude sur le rhumatisme articulaire aigu en fait un analgésique d'usage restreint.

Il était donc intéressant d'avoir un médicament présentant tous les avantages du salicylate de soude sans en avoir ces inconvénients fâcheux.

On crut un moment l'avoir trouvé dans l'acide acétyl-salicylique ou aspirine.

L'aspirine possède, en effet, quelques avantages sur le salicylate de soude.

Rappelons que son absorption est plus rapide, son action antipyrétique plus accusée, tout au moins

dans le rhumatisme articulaire aigu et dans la tuberculose pulmonaire ; son action analgésique est plus marquée ; de plus, cette action analgésique n'est pas spécifique comme celle du salicylate de soude d'où le large emploi de l'aspirine dans les algies les plus diverses. Enfin, ce qui n'est pas négligeable, l'aspirine n'a pas un goût désagréable comme le salicylate de soude.

L'acide acétyl-salicylique présente cependant, lui aussi, des inconvénients sérieux :

Son élimination est très rapide, par suite, son effet est fugace, d'où la nécessité de renouveler fréquemment les prises du médicament en cas de douleurs persistantes. L'aspirine est, par ailleurs, susceptible de mettre en liberté de l'acide acétique dans l'estomac et d'irriter ainsi la muqueuse gastrique, ce qui explique les douleurs et les dyspepsies fréquemment observées après son absorption.

Enfin, certains sujets particulièrement sensibles manifestent leur intolérance pour ce médicament par des lipothymies plus ou moins marquées ; plus fréquemment, une abondante sudation expose le malade au refroidissement et l'oblige à garder la chambre.

Ces inconvénients multiples de l'aspirine incitèrent à d'autres recherches et de nouveaux produits furent créés dont le plus intéressant est certainement la crésopirine ou acide acétyl-ortho-crésotique.

Chapitre II

LA CRESOPIRINE

Constitution chimique et propriétés

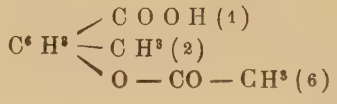
Les recherches entreprises dans le but de préparer des médicaments dépourvus des inconvénients de l'aspirine s'orientèrent surtout dans le cadre des homologues de l'acide salicylique. On sait, en effet, que plus on s'élève dans la série des homologues, plus grand devient leur propriété antiseptique et d'autant s'abaisse leur toxicité.

C'est en partant de ces considérations pharmaco-dynamiques que MM. les Professeurs Carrière et Gérard découvrirent un homologue supérieur de l'acide salicylique plus antiseptique et moins toxique : l'acide acétyl-ortho-crésotique.

Ils le présentèrent le 10 mars 1926 à la Société de Thérapeutique et lui donnèrent le nom de Crésopirine.

Constitution chimique

La crésopirine ou acide acétyl-ortho-crésotique répond à la formule :



C'est un homologue supérieur de l'acide acétyl-salicylique. On l'obtient par acétylation de l'acide ortho correspondant par le chlorure d'acétyl.

Propriétés physiques et pharmacodynamiques

Cet acide acétylorthocrésotique cristallise en très beaux cristaux aiguillés, brillants, très peu solubles dans l'eau. Cette solubilité est d'environ 0,40 % à la température de 17°.

Très soluble dans l'alcool, il est encore plus soluble dans l'éther.

Son point de fusion est de 112-113°.

Il est peu toxique ; son coefficient de toxicité pour le lapin est, ainsi qu'il ressort des expériences de M^lle^ Notre-Dame, d'environ 1 gr. 40 par kilog ; à cette dose, la mort de l'animal par paralysie du cœur ne survient qu'au bout de quarante-cinq heures.

La crésopirine s'élimine rapidement. Son élimination est constatée par addition de perchlorure de fer à l'urine ; deux heures après l'ingestion du médicament, on constate l'apparition d'une teinte violette caractéristique ; vingt-cinq heures après, on n'obtient plus la coloration violette : l'élimination est achevée.

Quelle est la vitesse de dissociation de la crésopirine en milieu acide ? Cette question est intéressante à poser ; nous avons vu plus haut qu'un des inconvénients de l'aspirine était sa dissociation rapide en acide salicylique et en acide acétique dans le milieu acide de l'estomac et nous avons rappelé les effets fâcheux de cette mise en liberté d'acide acétique sur la muqueuse gastrique : dyspepsie et douleurs.

M. le Professeur Gérard et M^lle^ Notre-Dame répondent à cette question par l'expérience suivante :

Dans un vase renfermant 50 cc. d'une solution d'acide chlorhydrique à 2 p. 100 (proportion qui correspond à l'acidité du suc gastrique) ils mettent un gramme d'aspirine ; dans un second vase renfermant également 50 cc. de la solution acidulée, ils mettent un gramme de crésopirine.

Ces vases sont laissés à la température du laboratoire (16 à 18°) puis, toutes les demi-heures on

pratique un prélèvement qu'on additionne de perchlorure de fer.

Les résultats sont les suivants :

Avec la crésopirine, apparition de la coloration violette caractéristique au bout de dix-huit heures.

Avec l'aspirine, même phénomène au bout de deux heures seulement.

La vitesse d'hydrolyse de la crésopirine est donc neuf fois moins forte que celle de l'aspirine.

On comprend maintenant pourquoi le passage de la crésopirine dans l'estomac ne s'accompagne point des brûlures et des troubles gastriques qui surviennent habituellement à la suite de l'absorption d'aspirine.

Cette supériorité de la crésopirine sur l'aspirine ainsi prouvée expérimentalement, voyons maintenant les avantages de la crésopirine sur le salicylate de soude.

Nous avons vu que pour le salicylate, la vitesse d'élimination était très rapide ; c'est d'ailleurs ce qui constitue un de ses inconvénients ; cette rapidité d'élimination empêche bien l'accumulation dans l'organisme d'un produit qui pourrait ainsi occasionner des troubles sérieux, elle oblige par contre à renouveler fréquemment la prise du médicament. Toutes les deux ou trois heures, le malade

devra songer à absorber son salicylate et cela ne manque pas d'être gênant pour le repos du malade et pour l'entourage.

Ainsi, les expériences montrent que pour le salicylate l'élimination commence dans les minutes qui suivent l'ingestion; avec la crésopirine, on n'obtient ce début d'élimination qu'après deux heures. L'élimination de la crésopirine n'est d'ailleurs complète qu'au bout de vingt-cinq heures tandis que l'élimination du salicylate de soude est complètement achevée vers la douzième ou quinzième heure.

Cette vitesse d'élimination de la crésopirine convient donc parfaitement à l'usage habituel du médicament. Elle est d'autre part suffisamment grande pour éviter une action nocive.

D'ailleurs, la crésopirine est très peu toxique, nous avons vu que chez le lapin, son coefficient de toxicité est d'environ 1 gr. 40 par kilog de poids vif. Nous sommes loin de la toxicité du salicylate de soude ; le coefficient de cette dernière est, en effet, de 0 gr. 20 à 0 gr. 50 selon les auteurs, soit une toxicité de 3 à 7 fois plus forte que celle de la crésopirine. Et l'on sait que dans la pratique, la toxicité des produits salicylés est la source de nombreux inconvénients sur lesquels nous avons déjà insisté.

En résumé : dissociation tardive d'où innocuité sur l'estomac, vitesse d'élimination optima, toxicité

moindre, tels sont les avantages de la crésopirine expérimentalement prouvés.

Propriétés thérapeutiques :

Ce médicament a déjà fait l'objet d'études nombreuses et d'une large expérimentation, toutes visant l'action anti-rhumatismale de l'acide acétyl-ortho-crésotique. L. Serré, dans sa thèse (Sur une nouvelle médication salicylée : *La Crésopirine.* Thèse de Lille, 1927), puis Waynthal (*Sur quelques propriétés thérapeutiques de la Crésopirine.* Thèse de Paris, 1929), ont insisté sur l'efficacité de la crésopirine dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu et sa supériorité sur le salicylate de soude et l'aspirine.

L. Serré dit notamment :

« L'expérimentation clinique a montré par de « nombreuses observations que la crésopirine pos- « sède toutes les propriétés anti-rhumatismales du « salicylate de soude et de l'aspirine, qu'elle ne « provoque pas de phénomènes d'intolérance et « qu'elle possède sur l'aspirine le grand avantage « de son innocuité sur l'appareil gastro-intestinal. « Ceci s'explique par ce fait que sa dissociation « presque nulle dans l'estomac, ne se fait que dans « l'intestin au contact de sécrétions alcalines, c'est « là seulement que se libère d'une façon graduelle « et continue l'acide ortho-crésotique physiologi- « quement actif ».

Mais, le rhumatisme articulaire aigu n'est pas la seule indication de la crésopirine ; à côté des propriétés antirhumatismales très remarquables, il convient de faire une large place aux propriétés analgésiques, qui, croyons-nous, méritent de faire entrer ce médicament dans la pratique journalière pour le traitement des algies.

Dans le service de M. le Professeur Carrière, nous avons eu l'occasion de suivre un certain nombre de malades atteints d'algies diverses et traités par la crésopirine. Nous sommes heureux de pouvoir reproduire leurs observations dans notre travail inaugural, et nous remercions M. le Professeur Carrière d'avoir bien voulu nous confier ce soin.

Chapitre III

ACTION DE LA CRESOPIRINE SUR LA DOULEUR

Autant que nous avons pu nous en rendre compte, la crésopirine agit sur la douleur sous ses diverses formes.

Cette action s'opère avec une certaine lenteur, mais elle est durable. Il ne faut pas demander à la crésopirine de calmer une migraine en dix minutes, comme le font certains produits complexes, mais elle calme une céphalée tenace au bout de deux ou trois heures et son effet se poursuit et permet même d'arriver à la suppression définitive de cette douleur, du moment où son emploi est continué pendant le temps voulu.

Nous avons vu cette action s'exercer dans les douleurs de causes les plus diverses : névralgies d'origine variée, sciatique, lumbago, douleurs intercostales, douleurs des tuberculeux, des ataxiques, zona, céphalées, etc., etc... Nous ne parlerons pas ici des douleurs rhumatismales sur lesquelles elle a un effet presque spécifique. Même quand la douleur a une cause infectieuse, comme dans la grippe, elle la fait disparaître en quelques heures et ramène le calme.

Bien plus, la crésopirine possède une sorte d'action hypnotique : elle aide à dormir et tous les malades qui en font usage se félicitent de leurs bonnes nuits. Possède-t-elle réellement un pouvoir hypnotique ou fait-elle dormir en supprimant la douleur cause de l'insomnie, nous ne pouvons le dire, mais le fait reste le même. Il est facile de l'observer en faisant prendre le dernier cachet de la dose journalière le soir au moment où la nuit va commencer pour le malade ; là où il y avait agitation et douleurs, il survient du calme et du sommeil.

Cette action est précieuse dans les maladies fébriles qui s'accompagnent de courbature, de malaises et de douleurs musculaires comme la grippe et la fièvre typhoïde. La crésopirine ne possède aucune action anti-thermique dans ces maladies et n'agit pas sur leur évolution, mais elle soulage beaucoup les malades et, comme elle est inoffensive et s'élimine bien, son emploi ne soulève

aucune difficulté. Un malade fébrile qui cesse de souffrir, et qui dort mieux, a toujours des chances sérieuses de conserver un bon état général et un bon moral.

Nous avons recueilli de nombreuses observations où, dans le but d'expérimentation, nous avons donné aux malades alternativement l'aspirine et la crésopirine, le salicylate de soude et la crésopirine. Presque toujours, nous avons constaté un effet supérieur de cette dernière qui calme là où l'autre produit ne donnait rien ou presque rien. Cette étude comparative a été poussée très loin et nous a permis de poser des conclusions formelles. Il y a donc intérêt, en thérapeutique, à substituer la crésopirine dont les inconvénients sont nuls à des produits dont les inconvénients sont bien connus de tous les médecins et qui, en outre, possèdent une efficacité moindre.

I. — Douleurs d'origine inflammatoire

Il était intéressant de rechercher si les douleurs d'origine inflammatoire pouvaient être influencées par la crésopirine. On sait que ces douleurs sont en général très rebelles à toute thérapeutique car elles sont entretenues par l'élément infectieux qui est à l'origine de l'état inflammatoire ; l'aspirine a peu d'action sur elle, le pyramidon en a beaucoup, mais son emploi n'est pas toujours possible et certains sujets le tolèrent mal ; il en est de même de l'antipyrine, de la phénacétine et de la plupart des analgésiques antithermiques. D'autre part, il est nécessaire de ménager les reins.

Or, la crésopirine nous a donné toute satisfaction contre ce genre de douleur. Nous l'avons employée dans les cas les plus divers et son effet a presque toujours répondu à nos désirs. En voici une série d'exemples :

Orchite ourlienne. — D... Thomas, 23 ans. — Le 13 juin.

Ce malade entre à l'hôpital avec une orchite gauche très douloureuse à la pression. Le gonflement est très marqué, et la consistance assez dure. Il présente en même temps une poussée très nette d'oreillons.

Contre la douleur qui est très vive, on prescrit 4 grs de Crésopirine par jour et l'on constate, au bout de 30 heures, une diminution des douleurs à l'orchite et des douleurs parotidiennes. En même temps, la température baissait.

Le 16 juin, les douleurs ont cessé, l'épididyme a presque retrouvé ses dimensions normales ; le gonflement a complètement disparu. Le 19 juin, la guérison est complète.

Douleurs sous-mammaires. — Grippe. — V... Marie, 48 ans, entrée le 20 novembre 1929 pour un point de côté violent sous le sein gauche s'irradiant dans le dos et l'épaule gauche.

Ce point très violent a débuté brusquement il y a 5 jours, alors que la malade quittait son lit. Ce point était accompagné de frissons et d'engourdissement du bras gauche. Il n'y a eu ni toux ni crachats, mais il existe un état fébrile (38°6) que l'on peut rapporter à la grippe.

La douleur se montre dès que la malade veut faire un mouvement ; la toux et les inspirations forcées exagèrent cette douleur.

L'examen aux rayons X montre que les poumons et le cœur sont normaux. Il s'agit donc de névralgie de cause indéterminée. Contre elle, on prescrit 5 gr. de Crésopirine, un cachet d'un gr. toutes les deux heures. Quelques jours après, la dose est portée à 6 gr., parce que les douleurs, améliorées assez rapidement, ont réapparu. Sous l'influence de cette dernière dose, elles s'atténuent de nouveau et disparaissent lorsque la malade sort, le 12 décembre.

Douleurs-sous-mammaires. — Grippe. — B... Léonie, 34 ans.

Céphalée en rapport avec une sinusite frontale gauche, chez une malade ayant été antérieurement opérée de mastoïdite du même côté. La malade a mouché récemment beaucoup de pus. Il n'y a pas de fièvre.

On donne, le 27 décembre, un gramme de Crésopirine par jour et l'on continue à la même dose, le 28 et le 29.

La malade est un peu soulagée, la céphalée persiste mais atténuée. Le sommeil est un peu meilleur.
Bonne tolérance gastrique, pas de transpiration.

Le 30, on porte la dose de Crésopirine à 2 grs. par jour, un vers midi avant le repas, et le second au moment de se coucher. Avec cette dose, on note un résultat plus complet : les douleurs de tête disparaissent complètement au bout de deux jours et le sommeil devient meilleur, grâce surtout à la disparition des souffrances qui l'empêchaient.

On voit ici encore la nécessité de la dose suffisante lorsqu'on veut calmer les douleurs habituelles.

Entéralgie. — G... Anne.

Entre à l'hôpital avec une constipation opiniâtre, une langue fortement saburrale, une température voisine de 39°, sans autres symptômes.

Se plaint de douleurs abdominales assez vives. Le soir de l'entrée, on donne un gr. de Crésopirine. La nuit est assez bonne. La malade dort de 5 à 6 heures. Les douleurs sont soulagées.

A partir du lendemain, 30 décembre, on continue jusqu'au 4 janvier la Crésopirine, à la dose de 3 grs. par 24 heures.

Aucune action sur le tracé thermique, la température se maintient aux environs de 39°. La malade déclare que les cachets la soulagent et que lorsqu'elle est sous l'influence du médicament, elle n'est plus courbaturée et souffre moins d'insomnies.

Le cas suivant se rapporte à une névralgie dentaire. Nous la classons parmi les cas des douleurs reconnaissant une origine inflammatoire car la carie dentaire est une inflammation capable même d'aboutir à un abcès.

Ici la crésopirine, comme dans nombre de cas identiques où nous avons pu l'expérimenter, nous a donné un plein succès.

Névralgie dentaire. — X..., Etudiant en médecine, 26 ans. — Névralgie dentaire en rapport avec une carie de la deuxième molaire inférieure droite, sans fluxion.

A commencé à souffrir le 4 janvier vers 7 heures du matin. La douleur était assez vive (sujet un peu douillet). Prend un cachet de 1 gr. de Crésopirine vers midi. A ressenti un soulagement très net une heure après. La douleur est réapparue vers 6 heures du soir. Bonne tolérance gastrique. Pas de transpiration. — Le lendemain, la douleur disparaît 10 minutes après. Il n'y eut plus lieu de recommencer, l'intervention du dentiste ayant eu lieu.

II. — **Douleurs et courbatures grippales**

De tous les médicaments préconisés contre les malaises, douleurs musculaires, courbatures, consécutives à l'invasion de la grippe, la crésopirine nous a paru être le médicament qui donnait les meilleurs résultats.

En effet, elle calme très vite tous ces malaises, si pénibles et, si elle n'exerce pas d'action sur la marche de la maladie, elle en enlève au moins les souffrances. En général, moins d'une heure après la prise d'un cachet d'un gr. le malade se sent mieux;

mais il est bon de ne pas s'en tenir à cette dose et de prendre un cachet semblable quelques heures après le premier.

En général, deux à trois grs. par jour suffisent pour faire disparaître tous malaises. Parfois, il nous a semblé que la crésopirine abaissait la température, mais elle ne possède évidemment pas ici l'activité qu'elle montre contre les rhumatismes aigus.

La Crésopirine présente sur l'aspirine le très grand avantage de ne jamais produire de malaises d'estomac et aussi, et surtout, celui de pouvoir être donné sans crainte de la voir amener, comme l'aspirine, des troubles du côté des reins. Son élimination est rapide ; jamais elle ne s'accumule, jamais elle ne provoque de phénomènes d'intolérance.

Administrée le soir, au moment de commencer la nuit, avec un grog ou du vin chaud, elle sert à produire une sudation utile, véritable symptôme critique qui coïncide souvent avec la chute de la température, due à la médication. En dehors de ce mode d'emploi, elle n'amène pas de transpirations.

Au cours de diverses épidémies de grippe qui se sont succédées depuis quelques années, nous avons eu l'occasion de donner de la crésopirine à de très nombreux grippés, et toujours nous avons vu son emploi amener une sédation rapide de tous

les symptômes si pénibles qui sont le propre de cette affection. Nous en donnons quelques exemples fournis par des malades de l'hôpital. Les premiers ont trait à des cas de grippe à allure infectieuse, de durée longue, avec malaises très accusés et ayant nécessité l'entrée à l'hôpital. Les derniers se rapportent à des cas plus graves encore.

Dans la plupart des cas où il n'y avait, bien entendu, aucune complication pulmonaire ou autre, nous avons vu la température baisser et parfois même très rapidement. Déjà Wainthal, dans sa thèse, avait relevé le même fait dans une quarantaine d'observations. Comme nous en avons recueilli un nombre encore plus grand, nous croyons pouvoir affirmer que la Crésopirine, ainsi qu'il était facile de le prévoir d'après sa constitution chimique jouirait de propriétés anti-thermiques et se comporterait comme un anti-infectieux. Aussi, considérons-nous qu'elle constitue un véritable médicament d'attaque contre la grippe qu'elle soulage dès le début et dont elle abrège l'évolution.

Grippe infectieuse. — A... Marguerite, 45 ans.

Grippe infectieuse évoluant depuis 8 jours avec une température aux environs de 39° sans phénomène pulmonaire. La malade se plaint de céphalée, de courbature, de douleurs musculaires très vives avec limitation douloureuse de l'extension du coude.

Le premier jour qui suit l'entrée à l'hôpital, on donne dans les 24 heures trois cachets d'un gramme de Crésopirine. La malade est nettement soulagée, la céphalée et les douleurs sont beaucoup moins vives, mais le sommeil n'est pas obtenu.

Les jours suivants, la médication est poursuivie à la dose de 2 grs. par jour. Bonne tolérance gastrique. Pas de transpirations marquées.

Dès le second jour du traitement, les douleurs ont complètement disparu, le sommeil est revenu, la malade se sent beaucoup mieux. Le 4e jour, la dose de Crésopirine est baissée à 1 gr. et deux jours après la malade sort de l'hôpital.

Grippe infectieuse. — D... Andréa, 26 ans.

Grippe infectieuse évoluant depuis le 24 novembre sans phénomènes pulmonaires mais avec une courbature très accusée et de violentes douleurs musculaires avec limitation douloureuse de l'extension du coude. Température oscillant entre 39 et 40°. On donne les 10 et 11 décembre 3 grs. de Crésopirine par 24 heures.

Dès la prise du premier cachet, les douleurs et le malaise général diminuent deux heures après ; cette amélioration va s'accentuant après le second et, grâce au troisième cachet, pris le soir, la nuit fut bonne. Le lendemain, la même médication fut continuée et le troisième jour, comme tous les malaises avaient cessé, la Crésopirine fut jugée inutile.

Il n'y eut aucun malaise d'estomac ni aucune transpiration.

Il nous paraîtrait banal de multiplier des exemples comme ceux qui précèdent, c'est vraiment monnaie courante. Les deux observations qui suivent ont été choisies parce qu'elles ont trait à des cas de grippe grave suivis de mort et où, néanmoins, la crésopirine a donné tous ses effets quant au soulagement des malades.

Grippe infectieuse. — C... Aloïse, 50 ans.

Grippe infectieuse grave avec fièvre élevée, courbature, douleurs musculaires vives, apparition d'un foyer de congestion pulmonaire au cours de l'évolution, décès cinq semaines après le début de la maladie avec œdèmes et anasarques terminales.

Le malade a pris un cachet de crésopirine dès son entrée à l'hôpital, les 9, 10, 13 et 14 décembre. A cette dose, le résultat a été entièrement nul. Aucun effet appréciable sur la douleur, l'insomnie et la fièvre.

Une nouvelle tentative faite avec une dose de quatre grs. par jour, le 18 décembre, fut plus heureuse et les cachets de Crésopirine réussirent à faire dormir le malade et à diminuer ses douleurs. Les jours suivants on continua les mêmes doses et le malade se déclare très satisfait au point de vue douleurs et sommeil mais l'état général s'aggrave et le malade meurt le 24 décembre.

Dans ce cas, la médication n'a agi que lorsque la dose journalière a été suffisante. Une dose journalière de 4 grs. a été nécessaire pour faire disparaître la courbature et les douleurs. La tolérance gastrique a été bonne. Pas de sueurs profuses.

Ici, la Crésopirine n'a pas paru agir sur la température, mais elle a nettement influencé les douleurs musculaires, la courbature et le sommeil. Evidemment, son effet a été nul pour la marche de l'infection, mais elle a procuré un très grand soulagement à la malade.

Grippe infectieuse. — D... Cyrille, 49 ans.

Le cas est entièrement comparable à celui de C... Aloïse, il s'agit encore d'une grippe infectieuse très grave terminée par la mort, avec complications pulmonaires et œdèmes importants.

Le 12, le 13, le 14 décembre, un cachet de 1 gramme de Crésopirine donné le soir n'amène aucun soulagement de la céphalée, de la courbature et de l'insomnie.

Le 18 décembre, nouvel essai avec 2 grammes même insuccès. Le 19 décembre, trois cachets de 1 gramme donnés à intervalles font dormir le malade qui est satisfait et se déclare soulagé de ses douleurs.

On continue le médicament à la même dose jusqu'au décès qui survient le 21 décembre.

Là encore, l'action sédative de la Crésopirine ne s'est manifestée que lorsque la dose journalière a été suffisante. Cette observation, tout comme la précédente montre donc tout l'intérêt qu'il y a à donner d'emblée une dose de Crésopirine suffisante. Deux à quatre grammes, quand on veut exercer une action rapide et sédative sur les phénomènes douloureux de la grippe. On peut le faire d'autant plus facilement que, nous le savons, la Crésopirine s'élimine très rapidement et n'occasionne jamais de symptômes d'intolérance.

III. — **Douleurs intercostales des tuberculeux et des pleurétiques**

L'origine des douleurs intercostales chez les tuberculeux comme chez les pleurétiques paraît être complexe. Souvent elles sont dues à des adhérences ; d'autres fois, elles sont en rapport avec des petites

poussées inflammatoires ; les variations de température paraissent également les influencer. Quoi qu'il en soit, elles sont souvent vives, tenaces et causent aux malades une très grande gêne en même temps qu'elles limitent leur activité et troublent leur sommeil.

Il y a donc un grand intérêt à les soulager ; les médications employées à cet effet ne sont pas toujours heureuses. Nous ne parlerons pas de l'aspirine dont l'action sur l'estomac, sur le foie et les reins est souvent si fâcheuse, ni de l'antipyrine, qui s'élimine mal, ni de la phénacétine peu employée et pour cause ; reste le pyramidon, bien supporté par les uns et mal par les autres. Aussi avons-nous été heureux de trouver dans la crésopirine le médicament qui n'occasionne jamais le moindre ennui et dont la dose peut être augmentée selon les nécessités sans faire craindre un résultat fâcheux.

Les névralgies intercostales des tuberculeux et des pleurétiques, si rebelles, sont, en général calmées dans un laps de temps très court par une dose de crésopirine qui, par jour, excède rarement deux grs.

Qu'il s'agisse d'adhérences pleurales anciennes, de poussées subaiguës ou de pleurites récentes, le résultat est parfait. La médication, à la dose de deux ou trois grammes par jour, calme en quelques

jours ces douleurs qui sont habituellement très rebelles à la thérapeutique (Carrière et Gérard).

« Nous avons vu, dit Waynthal (Thèse de Paris, observation prise dans le service du Professeur Loeper) des malades souffrant de points de côté extrêmement douloureux, procédant souvent par paroxysme, en relation avec de vieilles adhérences, et que la Crésopirine à la dose de deux à trois grammes par jour en moyenne faisait cesser en 24 heures ». — Hier encore, disait un malade, je ne pouvais pas bouger dans mon lit, ni me coucher sur le côté, aujourd'hui, je puis m'asseoir et me remuer sans éprouver de douleurs.

Il semble même que le médicament exerce ici une action anti-thermique, car, dans la plupart des cas, son emploi coïncide avec une baisse de température.

Au cours des pleurésies, même à la période inflammatoire où le point de côté peut être si pénible, la Crésopirine est capable d'agir. Dans des cas où le point, très violent au point de rendre la respiration courte et pénible, d'empêcher le sommeil et de produire une excitation nerveuse, on la voit apaiser la douleur et ramener le calme et le sommeil.

Les points de côté occasionnés par les adhérences anciennes de la pleurésie chronique rentrent

tout naturellement dans le cadre des affections douloureuses soulagées par la Crésopirine. Tout se passe alors comme lorsqu'il s'agit d'un point de côté chez un tuberculeux.

Là encore, nous avons pu noter combien la Crésopirine se montre supérieure à l'aspirine et à la phénacétine : des malades ayant été traités sans succès par ce médicament furent calmés en deux heures par elle. Souvent nous avons fait l'essai de tromper les malades en leur faisant prendre, sous l'étiquette « crésopirine » l'un de ces médicaments et, le lendemain ils nous disaient « hier, les douleurs sont revenues ». L'action sur le sommeil que nous avons déjà signalée se montre également ici.

Tuberculose. — D... Ernest, 51 ans.

Tuberculose pulmonaire bilatérale avec pneumothorax spontané du côté droit datant d'un mois. Mauvais état général. Température oscilant entre 38 et 39°. Se plaint d'insomnies, de céphalée. Pas de douleurs thoraciques.

A partir du 1er décembre on donne chaque soir pendant quatre jours consécutifs un cachet de un gramme de Crésopirine vers 19 heures. Le malade se trouve très soulagé ; l'insomnie cède à la médication dès le premier soir et la céphalée disparaît.

Bien que l'état général reste mauvais, le malade présente une certaine euphorie. Bonne tolérance gastrique. Le malade déclare qu'il prenait régulièrement, avant son entrée à l'hôpital, des cachets de Kalmine qui ne le soulageaient pas aussi bien que la Crésopirine et lui causaient, en outre, des aigreurs d'estomac. Pas de transpiration anormale.

Tuberculose pulmonaire. — Douleurs thoraciques. — R... Louis.

C'est un tuberculeux qui présente des lésions diffuses de tuberculose dans les deux poumons mais principalement dans le côté gauche où il existe des lésions assez avancées au sommet et de la pleurésie sèche à la base.

Au cours des divers séjours qu'il fit à l'hôpital Saint-Sauveur, il présenta au mois de septembre 1926 des douleurs dans la région thoracique gauche ainsi que dans l'articulation scapulo-humérale. Ces douleurs survenues à la suite d'une légère poussée inflammatoire du côté du poumon devinrent persistantes, très vives ; tantôt elles étaient surtout accusées au niveau des épaules, tantôt sur le côté. La toux les aggravait. On donna contre elles de l'Aspirine sans succès. Comme elles persistaient, le 27 août on commença un traitement avec trois grammes de Crésopirine par jour. Dès le 30 août le malade accuse une amélioration sensible de ses douleurs et ses mouvements sont beaucoup plus aisés.

Le 7 septembre les mouvements se font avec de plus en plus de facilité et le malade ne souffre plus. Néanmoins on continue le traitement jusqu'au 25 septembre et l'on constate à cette date que l'état pulmonaire n'est pas changé mais que l'état général du malade est devenu plus satisfaisant. Il a retrouvé le calme grâce à la disparition des douleurs qu'il ressentait dans le côté et dans l'épaule gauche. Il a retrouvé le sommeil et est très satisfait de son état.

La Crésopirine a agi ici simplement comme un médicament symptômatique mais elle a eu néanmoins son bon résultat de permettre au malade de retrouver avec le calme un état général meilleur.

Adhérences pleurales. — D... Omer, 50 ans.

Adhérences pleurales de la base gauche consécutives à une pleurésie sérofibrineuse en 1924.

Se plaint le 12 décembre de douleurs thoraciques avec insomnies et légère élévation thermique (38°).

Le 13 décembre et le 14, on donne chaque soir un cachet de un gramme de Crésopirine vers 20 heures.

Le malade dort bien, la douleur thoracique diparaît. La tolérance gastrique est bonne, n'a pas transpiré. Les jours suivants, tout rentre dans l'ordre.

Tuberculose pulmonaire. — Pleurésie sèche. — Douleurs thoraciques. — V... Norbert, 17 ans.

Ce malade présente une pleurésie tuberculeuse avec épanchement séro-fibrineux du côté droit et une pleurésie sans épanchement du côté gauche où l'on aperçoit de très gros frottements. Le côté gauche est extrêmement douloureux. Le malade ne sait quelle position adopter pour pouvoir prendre un peu de repos. A certains moments la douleur présente des paroxysmes que le patient compare à des sensations de tenaillement. Le côté droit n'est pas douloureux.

Du 20 mai au 10 juin, on traite le côté douloureux par la diathermie en faisant passer chaque jour 2.500 milli-ampères pendant une dizaine de minutes ; ce traitement ne donne aucun soulagement au malade qui continue à se plaindre et à souffrir.

On suspend la diathermie et on la remplace par deux grs. par jour de Crésopirine. Dès le lendemain, le malade déclare avoir bien dormi : « Hier, dit-il, je ne pouvais plus bouger, pas même me mettre sur le côté ; aujourd'hui, je puis me déplacer facilement, je ne souffre presque plus. » Le traitement est continué ainsi pendant une huitaine de jours, et cessé, le malade ne souffrant plus du tout de ses douleurs.

Tuberculose. — L..., 47 ans.

Douleurs thoraciques persistantes en rapport avec des lésions discrètes de sclérose pulmonaire gauche consécutive à une bacillose bénigne et d'évolution favorable.

Entre à l'hôpital au cours d'une poussée de pleurite douloureuse avec oscillations thermiques entre 37 et 38° et céphalée assez vive. Du 25 novembre au 3 décembre on donne chaque jour, le soir vers 18 heures, un cachet de un gr. de Crésopirine. La malade ressent dès le début du traitement un soulagement très appréciable. Les douleurs thoraciques sont très atténuées et la malade retrouve le sommeil qu'elle avait complètement perdu depuis deux semaines environ. Disparition de la céphalée. Bonne tolérance gastrique. Le médicament n'a même pas provoqué un peu de transpiration.

Tuberculose. — B... Jules, 39 ans.

Tuberculose pulmonaire bilatérale à la période de ramollissement. Evolution fébrile. Etat général déficient. Se plaint d'insomnies mais ne souffre pas.

Les 10, 11, 12 et le 13 novembre on donne un cachet d'un gr. de Crésopirine le soir vers 20 heures ; les nuits sont très bonnes, le réveil n'est marqué d'aucune sensation particulière.

Le 14 novembre, on donne de l'Aspirine au lieu de Crésopirine. Le malade ne dort pas. On reprend ensuite la Crésopirine avec le même succès qu'antérieurement. Interrogé, le malade déclare nettement que la Crésopirine ne lui provoque aucune transpiration ni aigreur d'estomac, à l'inverse de ce qu'il éprouve chaque fois qu'il prend de l'Aspirine.

Le médicament n'a pas eu ici l'action anti-thermique constatée chez d'autres ; l'on a essayé en vain de varier les heures d'administration de la Crésopirine sans parvenir à influencer son état thermique. Cela ne doit pas surprendre. En effet, la Crésopirine n'exerce pas régulièrement son action anti-thermique surtout chez les tuberculeux,

mais elle calme leurs souffrances et leur insomnie et c'est déjà beaucoup. Ce n'est que d'une façon inconstante qu'elle abaisse leur courbe fébrile.

Pleurésie de la base droite. — Q... Céline, 21 ans, entrée à l'hôpital le 6 juin 1929.

Cette malade présente une pleurésie avec frottements nombreux à la base du poumon droit. Comme elle se plaint de violentes douleurs thoraciques qui l'empêchent complètement de dormir, on lui donne un cachet d'un gramme de Crésopirine matin et soir. Le lendemain, la malade déclare qu'elle a pu dormir et que la douleur thoracique droite a complètement disparu. On continue la médication à la même dose jusqu'au 12 juin, bien que la malade ne souffre plus. Quatre jours après les douleurs reviennent assez fortes, on rend la même dose de médicament et elles disparaissent en 24 heures.

L'effet de la Crésopirine, à dose modérée, a été particulièrement remarquable chez cette malade par sa rapidité.

Tuberculose pulmonaire. — H... Clara, 33 ans. — Entrée à l'hôpital le 21 juin 1929.

Cette malade présente de la tuberculose pulmonaire assez avancée et qui a provoqué chez elle un amaigrissement qui, en un an, est devenu considérable. Les lésions sont surtout accusées au poumon gauche.

Le 27 juin. Depuis quelques jours elle ressent des douleurs thoraciques assez violentes à gauche. On lui donne ce jour-là un cachet d'un gramme de Crésopirine matin et soir.

28 juin. La nuit a été bonne et la malade a été nettement soulagée.

29 juin. Le mieux continue et s'accentue.

3 juillet. Les douleurs ont complètement disparu ; on cesse la médication.

IV. — Le traitement des névralgies par la crésopirine

La Crésopirine que nous avons vu agir contre les douleurs occasionnées soit par des maladies inflammatoires, soit par la grippe, soit par des adhérences dues à des lésions pleurales, possède le même pouvoir contre les névralgies de causes diverses. Nous l'avons expérimentée au cours de douleurs vives produites par des retentissements sur les nerfs, par des affections telles que le diabète, le zona, la sciatique, et nous avons pu constater combien son action était efficace. Dans bien des cas elle s'est montrée supérieure à celle de l'antipyrine ou de l'aspirine ; parfois elle agissait là où celles-ci n'agissaient pas. Même au cours du tabès, nous avons pu soulager des sujets atteints de crises de douleurs fulgurantes, de douleurs de ceinture, de crises gastriques, etc..., que l'on sait extrêmement rebelles à toutes les médications.

Ce qu'il faut bien remarquer, c'est que l'action de la Crésopirine ne se manifeste que sous deux conditions :

1°) Que la dose employée soit suffisante. En général, deux ou trois cachets d'un gr. suffisent, mais parfois il est indispensable d'en donner davantage. Nous avons déjà dit que les hautes doses étant admirablement tolérées, il était toujours permis de les employer ;

2°) Que l'on ne demande pas à la médication d'agir immédiatement comme le font certains produits sur la migraine, par exemple. La Crésopirine, ne se dissociant pas dans l'estomac mais seulement dans l'intestin, exige un temps un peu plus long pour exercer son action. De plus, la succession des doses est souvent nécessaire, c'est-à-dire que l'action thérapeutique se manifeste souvent plus forte le second jour que le premier et le troisième que le second.

Ici aussi, nous avons pu constater l'action quasi hypnotique qui ramène le sommeil; mais nous répétons que ce sommeil est peut être simplement facilité par la disparition de la douleur.

Evidemment tous les cas de névralgies ne sont pas influencés par la Crésopirine. C'est ainsi que nous avons échoué dans des cas de névralgie faciale, chez certains ataxiques, dans des sciatiques dues à une névrite profonde, etc., etc... De même, certains sujets se montrent rebelles à son action. Il n'en est pas moins vrai que cette médication mérite de prendre un des tout premiers rangs comme calmant des névralgies.

Douleurs tabétiques. — C... Célina, 50 ans.

Douleurs fulgurantes des membres inférieurs avec insomnie chez une tabétique.

On donne, le 4 janvier, un gr. de Crésopirine en deux cachets.

Les douleurs sont nettement diminuées. La nuit suivante est meilleure que d'habitude.

La malade accuse des brûlures d'estomac, mais elle ajoute qu'elle souffre de l'estomac depuis qu'elle a reçu, récemment, une série d'injections de Quinby.

Pas de transpirations.

A plusieurs reprises, pendant le séjour de cette malade à l'hôpital, l'emploi de la Crésopirine fut repris, à la dose d'un à deux grammes et le résultat fut toujours le même.

Crises gastriques chez une femme tabétique. — G... Marie, 46 ans.

Cette femme entre à l'hôpital le 23 février 1926. Elle présente des symptômes très nets de tabès ; elle a eu la syphilis. En outre, depuis près de vingt ans elle a l'habitude de boire.

Sous la double influence du tabès et de l'alcool, elle est prise de temps en temps de crises de vomissements accompagnées de douleurs très vives dans toute la région épigastrique, en même temps que se montrent des douleurs fulgurantes dans les membres inférieurs.

L'accès pour lequel elle entre à l'hôpital a débuté il y a une huitaine de jours par des douleurs vives et des vomissements d'abord alimentaires, puis bilieux, puis aqueux. Actuellement, les douleurs sont très vives et les vomissements se réduisent à un peu de liquide.

On donne trois grs. de Crésopirine par jour. Dès le second jour, les vomissements cessent, mais les douleurs continuent toujours.

26 février. — Les vomissements ont complètement cessé ; les douleurs sont encore vives, mais moins qu'auparavant ; elles sont surtout moins continues.

28 février. — Les douleurs ont beaucoup diminué, la malade se sent très améliorée et elle recommence à manger et conserve ses aliments sans difficulté.

1er mars. — Les douleurs ont complètement disparu, il n'existe plus que quelques brûlures épigastriques. Deux jours après, elle sort sur sa demande avant qu'on ait pu tenter un traitement spécifique contre son tabès.

Névralgie diabétique. — D... François, 59 ans.

Diabète sucré avec élimination de quarante grs. de glucose par 24 heures en moyenne, sans acidose et sans dénutrition. Névralgie du trijumeau avec douleurs très vives. Se plaint aussi de douleurs articulaires des genoux, des hanches et du rachis lombaire ; il existe de l'insomnie.

Les 19 et 20 décembre, on donne chaque soir un gr. de Crésopirine. La nuit est bonne, les douleurs sont calmées pendant huit heures environ. Elles réapparaissent dans la journée.

Les 26 et 28 décembre, on élève la dose à trois cachets par 24 heures. Les nuits sont très bonnes ; dans la journée, les douleurs articulaires sont complètement disparues, mais le malade continue à souffrir un peu dans le domaine du trijumeau.

Les jours suivants, on continue à la même dose ; le malade est content ; il repose bien la nuit, mais il souffre toujours un peu dans la journée.

Le sucre a été dosé chaque jour dans l'urine au cours du traitement. L'action sur la glycosurie a été absolument nulle et le taux du glucose est resté stationnaire pendant toute la durée de l'expérience, le malade ayant été soumis à un régime constant.

La tolérance gastrique a été très bonne. On n'a pas noté de transpiration anormale.

Névralgie radiculaire. — L... Edgar, 44 ans.

Crises douloureuses répétées se produisant dans le membre supérieur gauche et s'irradiant jusque dans l'hémithorax et l'hémiface du même côté. L'examen cardiovasculaire a permis d'éliminer l'angor pectoris et le diagnostic porté a été celui de cellulite rachidienne à forme pseudocardiologique.

Il s'agissait en somme de névralgies rebelles d'origine radiculaire, avec insomnie douloureuse.

Ce malade qui n'a pas été soulagé par la morphine, a très bien réagi à la Crésopirine.

Du 1er au 8 décembre, il prend chaque soir un cachet de un gr. de Crésopirine, et dort parfaitement. Dans la journée il ne souffre presque pas.

Du 8 au 13 décembre, il prend de la même façon l'Aspirine à la même dose ; les douleurs réapparaissent aussitôt et l'insomnie s'installe.

On reprend la Crésopirine le 14 décembre ; le malade se trouve de nouveau soulagé et insiste pour qu'on continue cette médication.

La tolérance gastrique a été parfaite. Pas de transpiration provoquée par le médicament.

Le malade signale que l'Aspirine lui donnait des douleurs d'estomac.

Névralgie brachiale. — B... Céline, 54 ans.

Névralgie rebelle de l'épaule droite avec irradiations douloureuses dans tout le membre supérieur droit avec persistance des phénomènes douloureux depuis un an.

Peu de jours après l'entrée à l'hôpital, la malade contracte la grippe et la température monte à 40°.

Le lendemain de l'ascension thermique on donne pendant cinq jours la Crésopirine à la dose de deux grs. par 24 heures. On obtient immédiatement une sédation très nette des douleurs, tant en ce qui concerne la courbature musculaire généralisée grippale que la névralgie de l'épaule. La malade retrouve en partie le sommeil, alors que depuis plusieurs mois elle souffrait d'une insomnie douloureuse rebelle. Pas d'action anti-thermique nette.

Tolérance gastrique parfaite.

Note : L'origine de cette névralgie n'a pu être précisée de façon absolue par l'examen neurologique. Il a paru possible qu'il s'agisse d'une algie d'origine centrale en rapport avec des lésions non systématisées des centres nerveux.

Névropathie. — L... Paul, 29 ans.

Instabilité cardiaque et palpitations. Insomnie chez un névropathe présentant des signes de sympathicotonie.

Prend pendant huit jours consécutifs, matin et soir, un cachet de Crésopirine et un gramme. Se trouve soulagé, plus calme et dort beaucoup mieux. Les palpitations et l'algie précordiale sont bien calmées.

Pas d'aigreurs d'estomac. A transpiré un peu plus que de coutume.

Douleurs épigastriques. — W... Elise, 65 ans.

Crises douloureuses qui se manifestent dans la région épigastrique chez une malade portant une double lésion mitrale avec début de fléchissement cardiaque.

Au cours d'une crise douloureuse, la malade prend en vingt-quatre heures trois grammes de Crésopirine. Elle est très soulagée, les douleurs sont beaucoup moins vives, le médicament exerce un effet hypnotique net. Le sommeil revient normal.

Bonne tolérance gastrique.

L'absorption du médicament a provoqué une sudation légère.

Céphalée. — G... Marie, 58 ans. Entrée le 4 juin 1928.

Cette malade présente une bronchite dont les accès de toux provoquent des douleurs déchirantes dans la tête ; cet état dure depuis cinq semaines et s'accompagne d'insomnie. On dirait, déclare la malade, qu'on lui arrache le cerveau ou qu'on lui serre la tête dans un étau.

Le 9 juin, on lui donne un gramme de Crésopirine chaque soir et, dès la première prise du médicament, les douleurs déchirantes que la malade ressentait dans la tête au moindre mouvement diminuent.

On porte la dose à deux grs. et l'on obtient en quatre jours la disparition complète des douleurs. On cesse la médication le 20 juin et, cinq jours après, la malade quitte l'hôpital, ne souffrant plus.

Zona intercostal. — K... Joséfa, 35 ans.

Elle entre à l'hôpital Saint-Sauveur le 20 octobre 1929. Depuis huit jours, elle présente une éruption de Zona dans le troisième espace intercostal gauche, à la partie latérale antérieure du thorax. Cette éruption a été précédée de douleurs vives qui ont persisté avec des intermittences, pendant plusieurs mois.

On a constaté l'existence de petits boutons dont les uns sont encore au stade de macules, alors que d'autres sont à l'état de papules. Cette éruption se montre également sur l'épaule gauche où il y a quelques pustules. Les douleurs sont vives et troublent le repos de la nuit. On prescrit quatre grs. de Crésopirine par jour, deux le matin et deux le soir. Les douleurs sont influencées assez rapidement et, dès le troisième jour, la malade peut dormir ; puis elles disparaissent en s'atténuant graduellement, à tel point que, le 4 novembre, la malade ne souffre plus du tout et, les pustules étant desséchées, elle quitte l'hôpital.

Sciatique. — V... Prosper, 42 ans. Entre à l'hôpital le 8 décembre 1929.

Ce malade a déjà éprouvé plusieurs accès douloureux de sciatique, en 1917, en 1921 et en 1926. Toutes ces crises se sont ressemblées : début subit par une douleur extrêmement violente dans la région lombaire, puis douleurs en ceinture avec irradiations dans la cuisse gauche, impossibilité de se tenir debout car la jambe gauche se dérobe.

C'est un homme robuste ; il ne présente pas d'atrophie dans la cuisse, mais il présente des douleurs très vives quand on presse le long du nerf sciatique gauche sur les points d'élection. Les douleurs partent de l'émergence du nerf et parcourent tout le membre antérieur gauche. La pression est douloureuse, même le toucher de la peau provoque une sensation pénible. La marche est impossible ; on se trouve en présence d'une névralgie sciatique gauche et l'on donne trois grs. de Crésopirine par jour. Le traitement dure douze jours jusqu'au 20 décembre. A ce moment, le malade ne souffre plus quand il est au repos ; il ne ressent plus que quelques élancements le long de la cuisse quand, en marchant, il vient buter contre un obstacle.

CONCLUSIONS

1°) La Crésopirine, homologue supérieur du salicylate de soude, possède un pouvoir très grand sur la douleur sous ses diverses formes : douleurs d'origine inflammatoire, douleurs et courbatures de la grippe et des maladies infectieuses, douleurs thoraciques des tuberculeux et des pleurétiques, douleurs occasionnées par des névralgies de cause quelconque.

2°) Cette action sur la douleur s'accompagne toujours d'une heureuse influence sur le sommeil et sur la nervosité du sujet.

3°) L'action antinévralgique est plus accusée que celle de l'aspirine et de l'antipyrine.

4°) L'action de la Crésopirine est plus lente à se manifester, mais elle est plus forte et surtout plus durable.

5°) Elle demande, pour se produire dans toute son ampleur, l'emploi de doses variables, rarement inférieures à deux ou trois grammes parfois même supérieures, mais il faut savoir que sa tolérance est telle qu'il n'y a aucun inconvénient à employer de hautes doses, puisque dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu on peut donner quatorze grammes par jour sans le moindre inconvénient.

6°) Pour cette raison, ne jamais employer de cachets d'une dose inférieure à un gramme.

Vu,
Bon à imprimer,
Le Président de la thèse :
Carrière.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie :
Chatelet.

Vu,
Le Doyen :
Ch. Dubois.

BIBLIOGRAPHIE

IDE. — *Revue Médicale de Louvain.*

CARRIÈRE et GÉRARD. — Communication à la Société de Thérapeutique. (Mars 1926.)

CARRIÈRE et GÉRARD. — Communication à la Société de Thérapeutique. (Avril 1926.)

CARRIÈRE et GÉRARD. — Communication à la Société Chirurgicale de Lille. (Juin 1926.)

CARRIÈRE et GÉRARD. — Un nouvel analgésique anti-rhumatismal (*Gazette des Hôpitaux,* 1926.)

E. GÉRARD et M[lle] NOTRE-DAME. — Etude comparative sur la dissociation par l'eau dans l'organisme de l'acide Salicylacétique et de la Crésopirine. (*Société des Hôpitaux de Lille.* Novembre 1926.)

M[lle] NOTRE-DAME. — L'Acide Acétyl-ortho-crésotique. (*Thèse de Lille,* 1926.)

L. SERRÉ. — Sur une nouvelle médication salicylée, la Crésopirine. (*Thèse de Lille,* 25 janvier 1927.)

WAYNTHAL. — Sur quelques propriétés thérapeutiques de la Crésopirine. (*Thèse de Paris,* 1929.)

DIVISION DU SUJET

CHAPITRE I. — Considérations générales sur les calmants de la douleur.

CHAPITRE II. — La Crésopirine. Constitution chimique et propriétés.

CHAPITRE III. — Action de la Crésopirine sur la douleur.

1. Douleurs d'origine inflammatoire.
2. Douleurs et courbatures grippales.
3. Douleurs intercostales des tuberculeux et des pleurétiques.
4. Le traitement des névralgies par la Crésopirine.

CONCLUSIONS.

BIBLIOGRAPHIE.